Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel
Vorsteher: Prof. Dr. H. Staub.

Ueber die Wirkung des Blutfarbstoffes und einiger anderer Blutfarbstoffderivate auf den Grundumsatz des Kaninchens.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät der Universität Basel

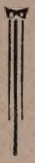
vorgelegt von

Elly Louise Hirschberg

aus

Frankfurt a. Main

(Deutschland)



STETTEN/BASEL 1935
BUCHDRUCKEREI KARL SCHAHL

Genehmigt

von der Medizinischen Fakultät der Universität Basel

auf Antrag von Herrn Professor Dr. H. STAUB.

Tag der Promotion: 21. Dezember 1935.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern
gewidmet!

Die ursprüngliche Beobachtung von *Schönbein* [1]), daß die Bläuung von Guajaktinktur mit Wasserstoffsuperoxyd bei Gegenwart von roten Blutkörperchen beschleunigt wird, wurde von *Willstätter* und *Pollinger* [2]) auf die katalytische Wirkung des Blutfarbstoffs zurückgeführt. Nach *Mayer* [3]) wird die Reduktion von Chlorat durch Hämoglobin katalysiert. Eine weitere Hämoglobinkatalyse ist von *Lipschitz* und *Weber* [4]) angegeben worden: der oxydo-reduktive Zerfall des Hydroxylamins und Ammoniakentstehung in Gegenwart des Hämoglobins. *Robinson* [5]) stellte die katalytische Eigenschaft des Hämoglobins bei der Autooxydation des Leinöls fest. *Heubner* und *Meier* [6]) und *Heubner, Meier* und *Rhode* [7]) fanden, daß Hydrochinon, Hydrazobenzol und Phenylhydroxylamin auf Zusatz von $^1/_{200}$ Äquivalent Hämoglobin Sauerstoff aufnehmen unter Bedingungen, unter denen diese Körper sonst keine meßbaren Mengen Sauerstoff verzehren. Der Mechanismus der Blutfarbstoffkatalyse wird allgemein auf ein Ferri-Ferro-Oxydo-Reduktionssystem zurückgeführt.

Kochmann und *Seel* [8]) sahen, daß junge Ratten, denen eisenhaltiges Wasser verabreicht wurde, gegenüber Kontrolltieren einen erhöhten Sauerstoffverbrauch zeigten. An Hunden bewirkte die intravenöse Injektion von je 5 ccm kolloidaler Eisenoxydlösung ebenfalls eine Steigerung des Stoffwechsels (*Langfeld* [9]). An Ratten verursachen intravenöse Injektionen von weinsaurem Eisenoxydnatrium in Dosen von 10—20 mg eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches gemessen mit dem *Hildebrandt*'schen [10]) Stoffwechselapparat (*Nishiura* [11]).

Die Bedeutung von Farbstoffen, welche dem Blutfarbstoff nahe stehen, für die Zellatmung wurde zuerst von *Mac Munn* [12]) hervorgehoben, der die Myo- und Histohämatine entdeckte. *Keilin* [13]) bestätigte diesen Befund und schrieb dem von ihm so bezeichneten

Cytochrom die Sauerstoff übertragende Wirkung im Atmungssystem der Zelle zu. Chemisch besteht das Cytochrom aus drei Hämochromogenderivaten. Letztere sollen aus freiem Hämatin und einer Stickstoffverbindung im Gewebe durch wiederholte Oxydationen und Reduktionen entstehen.

Eine Steigerung der Zellatmung durch Blutfarbstoffderivate wurde von *Warburg, Kubowitz* und *Christian* [14]) mit Methämoglobin an Säugetiererythrozyten festgestellt. *Warburg* führt auch die atmungssteigernde Wirkung des Methylenblaus, die schon *Barron* und *Harrop* [15]) beobachtet hatten, auf das hierbei entstehende Methämoglobin zurück. *Solandt, Ross* und *Gérard* [16]) zeigten, daß Methämoglobin am Kiemengewebe der Venusmuschel eine oxydationssteigernde Wirkung entfaltet.

Der Zweck der vorliegenden Untersuchungen ist, festzustellen, ob die in vitro Versuchen bewiesene katalytische Wirkung des Hämoglobins und anderer Blutfarbstoffderivate im Experiment am Ganztier reproduzierbar ist. Eine katalytische Wirkung am Ganztier müßte sich infolge der allgemeinen Steigerung der Lebensprozesse in einer Zunahme des Sauerstoffverbrauches zeigen. Unseres Wissens liegen derartige Untersuchungen mit Blutfarbstoffen nicht vor. *Warburg* [17]) bezweifelt zwar die katalytische Wirkung des Hämoglobins im Organismus. Nach diesem Autor wäre eine solche Wirkung der Bestimmung des Hämoglobins entgegengesetzt. Das Hämoglobin ist nur als Transportmittel für den Sauerstoff aufzufassen: es soll den in den Lungen aufgenommenen Sauerstoff in den Geweben abliefern, ihn aber nicht unterwegs verbrauchen.

METHODIK.

Zu den Untersuchungen wurden Kaninchen verwendet, deren Gewicht zwischen 2 und 3,5 kg lag. Die Tiere erhielten eine konstante Nahrung, die ihnen jeweils 24 Stunden vor Beginn des Stoffwechselversuches entzogen wurde. Die Körpertemperatur wurde zu Beginn und am Ende der Versuche gemessen. Die Tiere verhielten sich während der Versuche ruhig, jede Bewegung war durch Registrierung der Atemkurve nachweisbar.

Für die Untersuchungen wurde der Stoffwechselapparat von *Knipping* [18]) benutzt. Die Kohlensäure wurde titrimetrisch bestimmt. Die Temperaturunterschiede im System betrugen bei 6stündigen Versuchen nicht mehr als 2—3 ° C. Vor jedem Versuch wurde der einstündige Nüchternwert des betreffenden Tieres bestimmt.

Die Injektionen wurden intravenös in die Ohrvene vorgenommen. Die zu prüfenden Substanzen waren in Ringerlösung suspendiert.

VERSUCHSERGEBNISSE.

1. Leerversuche (Tabelle I und Ia).

Um die Brauchbarkeit des *Knipping*'schen Apparates für unsere Versuche zu erproben, wurden zunächst 1—6stündige Leerversuche angestellt. Aus 9 Versuchen ergab sich, daß die stündlichen Werte für den Sauerstoffverbrauch meist nur 5—10 % voneinander differieren. Die maximalen Änderungen des Sauerstoffverbrauches betrugen −7 % bis +16 % des Ausgangswertes (siehe Tabelle I und Ia).

2. Versuche mit Ringerlösung (Tabelle II).

Da die zu prüfenden Substanzen mit Ringerlösung verdünnt wurden, wurde zuerst die Wirkung dieser Lösung auf den Grundumsatz untersucht. Ringerlösung (NaCl 0,9 %, KCl 0,02 %, $CaCl_2$ 0,02%, $NaHCO_3$ 0,02 %) vermochte in Mengen von 2,5—5,0 ccm intravenös gegeben, den stündlichen Sauerstoffverbrauch bis um 21 % des Ausgangswertes zu erhöhen.

Freund und *Grafe* [19]) fanden bei Kaninchen allerdings nach subkutaner Injektion von 60 ccm Ringerlösung eine durchschnittliche Steigerung des Sauerstoffverbrauches um 22 %.

Es tritt demnach schon in Leerversuchen und nach Injektion von Ringerlösung manchmal eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches auf, die bis zu 20 % des Ausgangswertes geht, und die bei

Beurteilung der folgenden Versuche wesentlich ist. Da Leerversuche und Versuche mit intravenöser Ringerlösung etwa die gleichen Variationen im stündlichen Sauerstoffverbrauch ergaben, ist anzunehmen, daß bei diesen Erhöhungen des Sauerstoffverbrauches die Erregung des Tieres mit in Betracht kommt, die individuell recht verschieden sein muß.

3. Versuche mit Hämoglobin.

a) Eigenhämoglobin.
b) Pferdehämoglobin.
c) Ochsenhämoglobin.

Die Hämoglobine wurden in Form gewaschener Erythrozythen appliziert. Es wurden 5 mg Hämoglobin pro kg injiziert.

a) Versuche mit Eigenhämoglobin (Tabelle III).

Dem Tier wurde das Blut aus der Ohrvene entnommen, mit Ringerlösung verdünnt und zentrifugiert. Der sedimentierte Anteil wurde 3 mal mit Ringerlösung gewaschen und in 5,0 ccm Ringerlösung injiziert.

Es wurden Steigerungen des stündlichen Sauerstoffverbrauches von 13%, 19% und 27% gefunden. Die Steigerung ist nach dem Vorhergesagten als gering zu bewerten. Der respiratorische Quotient war nicht nennenswert verändert, die Temperatur des Tieres vor und nach dem Versuch nur um 0,5° verschieden.

Es wurden ferner Versuche mit artfremdem Blut angestellt.

b) Versuche mit Pferdehämoglobin (Tabelle IV).

Das frische, geschlagene Pferdeblut wurde mit Ringerlösung verdünnt, die Blutkörperchen 3 mal gewaschen und die zentrifugierten Erythrozyten in 5,0 ccm Ringer-Lösung injiziert. Dosis: 5 mg/kg Hämoglobin.

Der stündliche Sauerstoffverbrauch wurde um 17 %, 24 % und 27 % gesteigert. Die Werte stimmen also im ganzen mit den Befunden bei der Injektion von Eigenhämoglobin überein.

c) Versuche mit Ochsenhämoglobin (Tabelle V).

Es wurde gleich vorgegangen wie bei den Versuchen mit Pferdehämoglobin. Die maximalen Steigerungen des stündlichen Sauerstoffverbrauches betrugen 25 %, 26% und 28%.

4. Versuche mit Eigenhämoglobin (Tabelle VI).

Das Blut wurde aus der Ohrvene entnommen, mit Ringerlösung verdünnt und mit 1%iger Natriumnitritlösung versetzt. Das Blut, das bald braune Farbe annahm, wurde einige Stunden stehen gelassen. Die 5 mg/kg Methämoglobin entsprechende Menge Blut wurde zentrifugiert, zur Entfernung des Natriumnitrits mehrmals gewaschen und in 5,0 ccm Ringerlösung injiziert.

Die Steigerungen des stündlichen Sauerstoffverbrauches betrugen 18%, 21% und 28%. Es geht hieraus hervor, daß sich die Wirkung von Eigenmethämoglobin ähnlich verhält, wie die schon beschriebenen Wirkungen der 3 Hämoglobine.

5. Versuche mit Globin (Tabelle VII).

Als weiteres Blutfarbstoffderivat wurde Ochsenglobin untersucht (dargestellt nach der Methode von *Anson* und *Mirsky* [20]). Injiziert wurden 5 mg/kg Globin in 5,0 ccm Ringerlösung.

Die mit Globin erzielten Steigerungen des stündlichen Sauerstoffverbrauches betrugen 21%, 28% und 16%. Das Globin vermag also auch nicht den Sauerstoffverbrauch des Kaninchens wesentlich zu erhöhen.

ZUSAMMENFASSUNG.

Um zu entscheiden, ob dem Hämoglobin am Ganztier eine den Grundumsatz steigernde Wirkung zukommt, wurden am Kaninchen Stoffwechselversuche angestellt. Die Versuche wurden mit der *Knipping*'schen Apparatur ausgeführt. Das Hämoglobin wurde in Form gewaschener Erythrozyten in Mengen von 5 mg/kg in 5,0 ccm Ringerlösung injiziert.

Es ergab sich:

1. Die Werte für den stündlichen Sauerstoffverbrauch weisen ohne irgendwelchen Eingriff große Schwankungen auf, deren Streuungsbereich von −7 % bis +16 % des Ausgangswertes betragen kann (9 Versuche).

2. Intravenöse Injektion von 2,5—5,0 ccm Ringerlösung steigert den stündlichen Sauerstoffverbrauch bis maximal 21 %. (3 Versuche).

3. Hämoglobin des Versuchstiers, Pferde- und Ochsenhämoglobin vermögen den Sauerstoffverbrauch pro Stunde nur unwesentlich zu steigern (9 Versuche).

4. Mit Natriumnitrit erzeugtes Eigenmethämoglobin steigert den stündlichen Sauerstoffverbrauch nur unwesentlich (3 Versuche).

5. Ochsenglobin bewirkt keine wesentliche Veränderung des stündlichen Sauerstoffverbrauches (3 Versuche).

Wir können aus den geringen Steigerungen des Sauerstoffverbrauches nicht auf eine spezifische katalytische Wirkung der verwendeten Blutfarbstoffe und ihrer Derivate am Ganztier schließen.

Ich möchte nicht versäumen, auch an dieser Stelle Herrn Professor Dr. *H. Staub* für die Überlassung des Themas sowie das meiner Arbeit stets gezeigte Interesse zu danken. Herrn Dr. *Mezey* möchte ich für seine Hilfe danken.

Tabelle I

Leerversuche.

Prot. Nr.	Tier-gewicht kg	Injektion	Zeit Std.	CO_2-Produktion ccm	O_2-Verbrauch ccm	R. Q.	O_2/kg Stunde	% uelle Änderung des O_2-verbrauches gegenüber Vorperiode	Temperatur des Tieres
1	2,2		1	914	1197	0,763	544		38,4°
			2	893	1170	0,763	531	— 2,4 %	
			3	931	1202	0,774	546	0,3 %	
			4	911	1194	0,763	542	— 0,3 %	
			5	908	1180	0,769	536	— 1,4 %	
			6	888	1171	0,758	532	— 2,2 %	38,1°
2	3,05		1	1190	1558	0,764	510		38,2°
			2	1333	1741	0,766	570	11,8 %	
			3	1329	1735	0,766	566	11,6 %	
			4	1349	1753	0,770	574	12,6 %	
			5	1141	1474	0,774	483	— 5,3 %	38,1°
3	3,0		1	985	1283	0,767	427		38,1°
			2	1005	1301	0,773	433	1,3 %	
			3	1002	1297	0,772	432	1,1 %	
			4	1084	1397	0,775	465	8,9 %	
			5	978	1274	0,767	425	— 0,4 %	
			6	998	1292	0,772	430	0,6 %	38,4°

Tabelle Ia

Leerversuche.

Prot. Nr.	Tier-gewicht kg	Injektion	Zeit Std.	CO_2-Produktion ccm	O_2-Verbrauch ccm	R. Q.	O_2/kg Stunde	% uelle Änderung des O_2-verbrauches gegenüber Vorperiode	Temperatur des Tieres
22	1,9		1	728	1030	0,707	542		38,1°
			2	789	1102	0,716	580	7,1 %	
			3	688	958	0,708	504	− 7,1 %	38,5°
23	1,9		1	787	982	0,810	517		37,9°
			2	888	1065	0,831	560	8,3 %	
			3	888	1144	0,776	602	16,4 %	38,2°
24	2,25		1	876	1119	0,784	497		38,5°
			2	937	1165	0,801	517	4,2 %	
			3	918	1156	0,791	513	3,1 %	38,0°
25	2,25		1	804	987	0,810	438		38,1°
			2	824	1005	0,820	446	1,9 %	
			3	824	1005	0,820	446	1,9 %	38,2°
26	2,0		1	716	835	0,858	417		37,9°
			2	676	835	0,809	417		
			3	796	959	0,820	479	14,9 %	37,9°
27	2,05		1	823	991	0,831	483		38,1°
			2	903	1067	0,845	520	7,7 %	
			3	863	1058	0,816	516	7,1 %	38,2°

Tabelle II

Versuche mit intravenöser Injektion von Aqua dest. mit Ringerlösung.

Prot. Nr.	Tier-gewicht kg	Injektion	Zeit Std.	CO_2-Produktion ccm	O_2-Verbrauch ccm	R. Q.	O_2/kg Stunde	% uelle Änderung des O_2verbrauches gegenüber Vorperiode	Temperatur des Tieres
4	2,45	0,5 Aqua dest. ad 2,5 m. R.	1	847	1081	0,783	441		38,2°
			2	1029	1315	0,782	537	21,7 %	
			3	948	1225	0,773	500	13,5 %	
			4	844	1077	0,783	439	— 0,4 %	
			5	804	1032	0,778	421	— 4,5 %	
			6	824	1068	0,771	436	— 1,1 %	38,9°
5	2,9	1,0 Aqua dest. ad 4,0 m. R.	1	965	1257	0,767	433		38,0°
			2	1125	1436	0,783	495	14,3 %	
			3	1085	1382	0,785	476	9,1 %	
			4	1021	1315	0,776	453	4,5 %	
			5	981	1252	0,783	432	— 0,2 %	
			6	981	1270	0,772	438	1,2 %	38,7°
6	2,45	1,0 Aqua dest. ad 4,0 m. R.	1	847	1090	0,777	444		37,9°
			2	847	1081	0,783	441	— 0,6 %	
			3	764	987	0,773	403	— 9,1 %	
			4	784	1005	0,779	411	— 7,1 %	
		m. R. = mit Ringerlösung verdünnt.	5	804	1032	0,778	421	— 5,9 %	
			6	823	1050	0,784	428	— 3,5 %	38,5°

Tabelle III

Versuche mit intravenöser Injektion von Eigenhämoglobin.
(in Form gewaschener Erythrozyten, verdünnt mit Ringer injiziert.)

Prot. Nr.	Tier-gewicht kg	Injektion	Zeit Std.	CO_2-Produktion ccm	O_2-Verbrauch ccm	R. Q.	O_2/kg Stunde	% uelle Änderung des O_2verbrauches gegenüber Vorperiode	Temperatur des Tieres
7	2,9	5 mg/kg Ehb ad 5,0 m. R.	1	1027	1294	0,792	446		39,2°
			2	1027	1276	0,804	440	— 1,4 %	
			3	1202	1548	0,776	534	19,6 %	
			4	1062	1351	0,785	466	4,6 %	39,9°
8	2,9	5 mg/kg Ehb ad 5,0 m. R.	1	865	1096	0,789	378		39,1°
			2	1147	1393	0,823	480	27,0 %	
			3	881	1119	0,788	385	1,9 %	39,7°
9	2,7	5 mg/kg Ehb ad 5 ,0 m. R.	1	1002	1295	0,772	480		38,6°
			2	1084	1370	0,791	506	5,5 %	
			3	1141	1456	0,783	539	13,5 %	
			4	1019	1292	0,788	478	— 0,4 %	39,7°

Tabelle IV

Versuche mit intravenöser Injektion von Pferdehämoglobin.

(in Form gewaschener Erythrozyten, verdünnt mit Ringer.)

Prot. Nr.	Tier-gewicht kg	Injektion	Zeit Std.	CO_2-Produktion ccm	O_2-Verbrauch ccm	R. Q.	O_2/kg Stunde	% uelle Änderung des O_2-verbrauches gegenüber Vorperiode	Temperatur des Tieres
10	2,2	5mg/kg Pfhb. ad 5,0 m. R.	1	829	1030	0,805	429		38,1 °
			2	1008	1279	0,788	533	24,4 %	
			3	844	1086	0,777	452	5,4 %	40,1 °
11	2,0	5mg/kg Pfhb. ad 5,0 m. R.	1	524	675	0,776	337		37,5 °
			2	685	855	0,801	427	27,1 %	
			3	583	727	0,801	363	7,5 %	39,5 °
12	2,2	5mg/kg Pfhb. ad 5,0 m. R.	1	703	915	0,768	416		39,3 °
			2	841	1073	0,783	488	17,0 %	
			3	738	954	0,774	433	4,2 %	40,4 °

Tabelle V

Versuche mit intravenöser Injektion von Ochsenhämoglobin.

(in Form gewaschener Erythrozyten, verdünnt mit Ringer.)

Prot. Nr.	Tiergewicht kg	Injektion	Zeit Std.	CO_2-Produktion ccm	O_2-Verbrauch ccm	R. Q.	O_2/kg Stunde	% uelle Änderung des O_2verbrauches gegenüber Vorperiode	Temperatur des Tieres
13	2,2	5 mg/kg Ohb ad 5,0 m. R.	1	632	785	0,805	357		38,5°
			2	790	988	0,799	449	26,6 %	
			3	807	1003	0,805	456	28,5 %	
			4	669	835	0,800	380	6,6 %	39,9°
14	2,2	5 mg/kg Ohb ad 5,0 m. R.	1	559	704	0,793	320		38,2°
			2	599	775	0,772	352	10,0 %	
			3	676	880	0,769	400	25,0 %	
			4	571	748	0,764	340	6,2 %	39,6°
15	2,2	5 mg/kg Ohb ad 5,0 m. R.	1	674	868	0,776	394		38,8°
			2	793	1000	0,792	455	15,7 %	
			3	869	1121	0,776	509	26,3 %	
			4	733	930	0,789	422	7,1 %	40,1°

Tabelle VI

Versuche mit intravenöser Injektion von Eigenmethämoglobin.
(mit Ringer verdünnt injiziert.)

Prot. Nr.	Tier-gewicht kg	Injektion	Zeit Std.	CO_2-Produktion ccm	O_2-Verbrauch ccm	R. Q.	O_2/kg Stunde	% uelle Änderung des O_2verbrauches gegenüber Vorperiode	Temperatur des Tieres
16	2,8	5mg/kgEMhb ad 5,0 m. R.	1	850	1057	0,803	377		38,7°
			2	890	1121	0,794	400	6,2 %	
			3	867	1081	0,802	386	2,4 %	39,5°
17	2,8	5mg/kgEMhb ad 5,0 m. R.	1	931	1193	0,780	426		38,4°
			2	1133	1447	0,783	516	21,3 %	
			3	1110	1424	0,779	508	19,2 %	
			4	948	1216	0,779	434	1,9 %	39,6°
18	2,7	5mg/kgEMbh ad 5,0 m. R.	1	832	1070	0,778	396		38,0°
			2	951	1229	0,773	455	14,8 %	
			3	992	1265	0,783	468	18,1 %	
			4	847	1081	0,783	400	1,0 %	39,4°

Tabelle VII

Versuche mit intravenöser Injektion von Ochsenglobin.

(verdünnt mit Ringer injiziert.)

Prot. Nr.	Tier-gewicht kg	Injektion	Zeit Std.	CO_2-Produktion ccm	O_2-Verbrauch ccm	R. Q.	O_2/kg Stunde	% uelle Änderung des O_2verbrauches gegenüber Vorperiode	Temperatur des Tieres
19	2,7	5 mg/kg Globin ad 5,0 m. R.	1	981	1260	0,778	466		38,3°
			2	1186	1534	0,773	568	21,7 %	
			3	1141	1456	0,783	539	15,6 %	
			4	937	1201	0,780	444	— 4,8 %	39,4°
20	2,5	5 mg/kg Globin ad. 5,0 m. R.	1	835	1083	0,771	433		38,9°
			2	1080	1392	0,775	557	28,6 %	
			3	1059	1365	0,776	546	26,3 %	
			4	847	1099	0,770	439	1,4 %	39,1°
21	2,65	5 mg/kg Globin ad 5,0 m. R.	1	998	1292	0,772	487		
			2	1120	1437	0,772	542	11,1 %	38,5°
			3	1080	1383	0.780	522	7,1 %	
			4	1161	1492	0,778	563	15,9 %	
			5	1019	1310	0,777	494	1,4 %	39,1°

Literaturverzeichnis.

1) *Schönbein*, Verhandl. d. Naturforsch. Ges. Basel *2*, 9, 1860.

2) *Willstätter* und *Pollinger*, Z. f. phys. Chem. *130*, 281, 1923.

3) *Mayer*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *95*, 351, 1922.

4) *Lipschitz* und *Weber*, Z. f. physiol. Chemie *132*, 251, 1924. *Lipschitz*, Z. f. physiol. Chemie *146*, 1, 1925.

5) *Robinson*, Bioch. Journ. *18*, 255, 1924. zitiert nach Rona: Ber. üb. d. ges. Physiol. *26*, 201, 1924.

6) *Heubner* und *Meier*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *100*, 138, 1924, *100*, 143, 1924.

7) *Heubner, Meier* und *Rhode*. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *100*, 150, 1924.

8) *Kochmann* und *Seel*, Bioch. Zeitschr. *198*, 362, 1928.

9) *Langfeldt*, Journ. of biol. chem. *47*, 557, 1921.

10) *Hildebrandt*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *92*, 68, 1922, *90*, 330, 1921.

11) *Nishiura*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *102*, 320, 1926.

12) *Mac Munn*, Z. f. physiol. Chem. *13*, 497, 1889, *14*, 328, 1890, Phil. Trans of the Roy. Soc. *177*, 267, 1886, zitiert nach *Keilin* [13]), Journ. of Physiol. *8*, 57, 1887. zitiert nach *Keilin* [13]).

13) *Keilin*, Cpt. rend. Soc. Biol. *2*, 39, 1927.

14) *Warburg, Kubowitz* und *Christian*, Biochem. Zeitschr. *227*, 245, 1930.

15) *Barron* und *Harrop*, Journ. of biol. chem. *79*, 65, 1928.

16) *Solandt, Ross* und *Gérard*, Proc. soc. exper. Biol. a. med. *31*, 539, 1934.
zitiert nach Rona: Ber. üb. d. ges. Physiol. *81*, 186, 1934.

17) *Warburg*, Naturwissenschaften *16*, 345, 1928.

18) *Knipping* und *Steiger*, Zeitschr. f. exp. Path. u. Pharm. *64*, 594, 1929.

19) *Freund* und *Grafe*, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. *67*, 1, 1912.

20) *Anson* und *Mirsky*, J. gen. Physiol. *13*, 469, 1929, zitiert nach chem. Zentralblatt.